



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE Nº

03-58036

54

TÍTULO *Complejos de litio de N-(2-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-tris(carboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, su preparación y uso.*

51

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL *CO7 D 257/00*

71

SOLICITANTE *Scheuing Aktiengesellschaft*

DOMICILIO

Berlin, Alemania

74

APODERADO *Gustavo Hollmann Restrepo*

22

BOGOTÁ, D C *10 de Julio de 2003*

QF

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 059036 00

Radicación : 03050036 00000000 Folios 92
Fecha (IMP) 2003-07-10 10:43:12
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

Dirección **Müllerstrasse 178,
13342 Berlin, Alemania**

Nacionalidad o Domicilio **Berlin, Alemania**
Lugar de Constitución **Alemania**

Teléfono

Fax

E-mail

IDENTIFICACIÓN

CC



NIT



CE



Otro



Cual

Numero

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección **Cra. 11A No. 94-76- Of. 308**

Teléfono **6161948** Fax **6163976**

E mail

IDENTIFICACIÓN

CC



NIT



CE



Otro



Cual

Numero **2.878.023 TP 5903**

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre **PLATZEK, Johannes**

Dirección **Grottkauer Strasse 55,**

Nacionalidad o Domicilio **12621 Berlin, Alemania**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No **PCT/EP01/14283**

Fecha **Diciembre 5 de 2001**

Publicación Internacional No **WO 02/48119 A2**

Fecha **Junio 20 de 2002**

⑥

Título (54) **"COMPLEJOS DE LITIO DE N-(1-HIDROXIMETIL-2,3-DIHIDROXIPROPIL)-
1,4,7-TRISCARBOXIMETIL-1,4,7,10-TETRAAZACICLODODECANO, SU PREPARACION Y
USO"**

⑦

Clasificación Internacional (51) **C07D 257/00**

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) Pais de Origen

Alemania

(32) Fecha

Diciembre 15, 2000

(31) Numero de Solicitud

100 64 467.8

⑨

Comprobante de pago No **47433**

Fecha **Julio 8/2003**

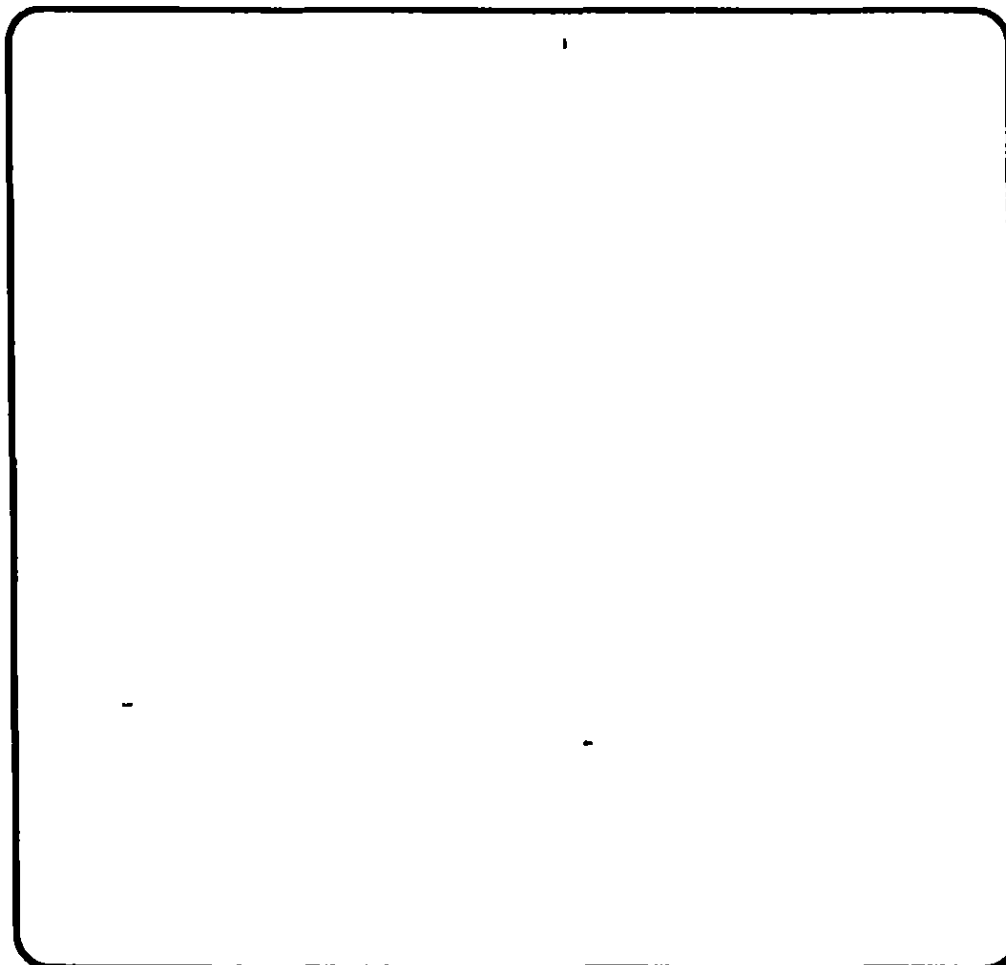
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta pagina

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso **Se encuentra protocolizado bajo el No. 605.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros **Reporte de búsqueda internacional.**

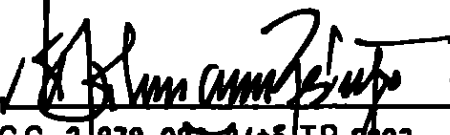
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA


CC 2.878.023-B/tb TP 5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

**Continuación enumeración del nombre de los inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio.**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
BLASZKIEWICZ, Peter	Beimestrasse 4,	12167 Berlin, Alemania
PETROV, Orlin	Friedrichshaller Strasse 7b,	14199 Berlin, Alemania
HOFFMANN, Holger	Zur Vogelwiese,	58708 Menden, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia notificación recepción copia registro (Forma PCT/IB/301)

Copia notificación entrega o transmisión certificado de prioridad (Forma PCT/IB/304)

SUPERINTENDENCIA I LINEAL/10
Radiacion 03050036 00000000 Folios 92
Fecha (AMB) 2003-07-10 10:43 12
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 47 433
FECHA : JULIO 8 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
BUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9703736	08/07/2003	2,338,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN TOTAL	400 000 00 \$ 400,000 00

SON CUATROCIENTOS MIL PESOS

Af. 54618

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20 Juni 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/48119 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ C07D 257/00

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/14283

(22) Internationales Anmeldedatum
5 Dezember 2001 (05.12.2001)

(25) Einreichungssprache Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache Deutsch

(30) Angaben zur Priorität
(10) (4) 467.8 15 Dezember 2000 (15.12.2000) DE

(71) Anmelder SCHERING/AKTIENGESELLSCHAFT
10115 Berlin, Müllerstrasse 178 13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder PLATZEK, Johannes Grottkauer Strasse
55 12621 Berlin (DE) BLASZKIEWICZ, Peter,
Helmstrasse 4 12167 Berlin (DE). PETROV Orlin,
Friedrichshaller Strasse 7b, 14199 Berlin (DE). HOFF-
MANN Holger /zur Vogelwiese 58708 Menden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZW

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht
ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT Gazette verwiesen

(54) Title LITHIUM COMPLEXES OF N-(1-HYDROXYMETHYL-2,3-DIHYDROXYPROPYL)-1,4,7-TRISCARBOXYMETHYL-1,4,7-10-TETRAAZACYCLODODECANE, PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung LITHIUM KOMPLEXE VON N-(1-HYDROXYMETHYL-2,3-DIHYDROXYPROPYL)-1,4,7-TRISCARBOXYMETHYL-1,4,7-10-TETRAAZACYCLODODECAN, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract The invention relates to crystalline lithium complexes of N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7-10-tetraazacyclododecane to the production thereof and to obtaining the salt-free gadolinium complex of N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7-10-tetraazacyclododecane from the same without the use of ion exchangers.

(57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft kristalline Lithium Komplexe von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7-10-tetraazacyclododecan deren Herstellung und die Gewinnung des salzfreien Gadolinium Komplexes von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7-10-tetraazacyclododecan aus diesen ohne die Verwendung von Ionenaustauschern

WO 02/48119 A2

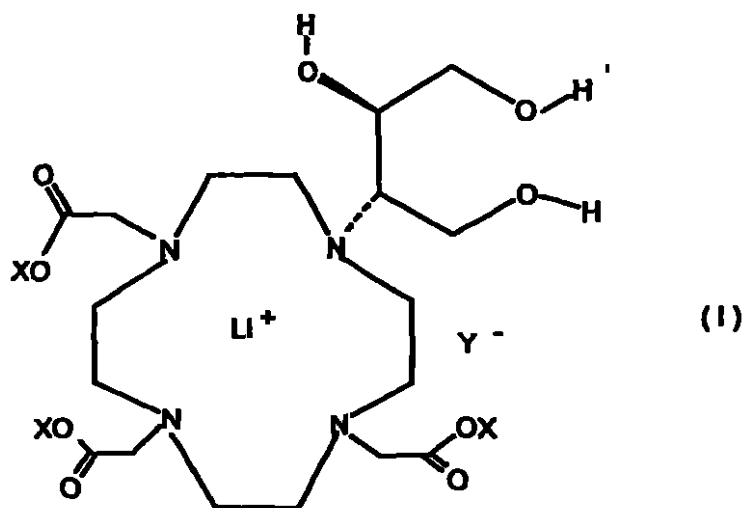
Lithium-Komplexe von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, deren Herstellung und Verwendung

- 5 Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, d h Lithium-Komplexe von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan deren Herstellung und Verwendung
- 10 Wegen ihrer Bedeutung als bildgebende Diagnostika, insbesondere MRI-Diagnostika, ist die Herstellung von Metallkomplexen, insbesondere des Gadoliniumkomplexes, des N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecans "GADOBUTROL" (DE 4009119) auf verschiedenen Wegen versucht worden Trotz erzielter
- 15 Fortschritte gegenüber den ursprünglichen Verfahren besteht weiterhin ein Bedarf für vor allem im Betriebsmaßstab durchzuführende umweltfreundlichere und kostengünstigere Synthesemöglichkeiten

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst

20

Es wurde gefunden, dass überraschenderweise die erfindungsgemäßen kristallinen Komplexbildner der allgemeinen Formel I,



worin die drei X insgesamt für n Lithiumionen und m Wasserstoffatome stehen, wobei n und m jeweils die Zahlen 0 bis 3, bevorzugt 0,8-2,2 bedeuten und die Summe n und m = 3 ist und Y die Bedeutung von Chlorid und Bromid hat, d.h. Lithium-Komplexe von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-

5 triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan sehr gut geeignet sind den Gadoliniumkomplex GADOBUTROL auf eine Weise herzustellen, die dem nächstliegenden Stand der Technik (Inorg Chem 1997, 36, 6086-6093 und DE 19724186 7) deutlich überlegen ist

10 Bevorzugt steht Y für Chlorid, ein X für ein Lithiumion und die restlichen beiden stehen für Wasserstoffatome

Ausgehend vom N-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-LiCl-bzw. LiBr-Komplex (DE 19724186 7) wird die

15 erfindungsgemäße Verbindung unter Verwendung von Chlor- oder Bromessigsäure, Lithiumhydroxid und Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure in Wasser hergestellt und aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch kristallisiert. Der kristalline Komplexbildner wird in Wasser mit Gadolinium komplexiert und der Komplex durch Kristallisation aus

20 Ethanol/Wasser ohne Verwendung von Ionenaustauscher salzfrei isoliert.

Die Vorteile dieses Verfahrens sind

Der Komplexbildner wird kristallin isoliert und dabei in sehr reiner Form erhalten

25 Das Verfahren zur Herstellung des kristallinen Komplexbildners vermeidet durch die Verwendung von Lithiumhydroxid an Stelle von Natriumhydroxid (DE 197241867) die aufwendige Isolierung des apparatekorrosiven Natriumchlorids aus stark saurer methanolisch-wässriger Lösung. Das Lithiumchlorid bzw. Lithiumbromid, das beim erfindungsgemäßen Verfahren statt Natriumchlorid

30 entsteht, bleibt bei der Kristallisation des Komplexbildners in der schwach sauren ethanolisch-wässrigen Mutterlauge. Das Lithium kann aus dieser Mutterlauge durch Behandlung mit einem Anionenaustauscher als

-3-

Lithiumhydroxid zurückgewonnen werden. Die Bilanz des Herstellprozesses wird hinsichtlich der Abfälle wesentlich günstiger.

Das Gadolinium kann bei der Komplexierung zur Herstellung von
5 GADOBUTROL genau dosiert werden. Dadurch vermindert sich die Menge des Produktionsabfalls, der Gadolinium enthält.

Zur Entfernung von Salzen und anderen Nebenprodukten aus dem Gadolinium-Komplex sind im Gegensatz zum Verfahren des Standes der Technik keine
10 Ionenaustauscher erforderlich. Dadurch entfallen der Betrieb einer entsprechenden technischen Anlage und die damit verbundenen Abfallprodukte.

Es entfällt das energieintensive Eindampfen der wässrigen Eluate der Ionenaustauscher.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden erhalten, indem man den LiCl- bzw. LiBr-Komplex von N-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan in polaren Lösungsmitteln, wie Wasser, primären und sekundären Alkoholen, z.B. Ethanol oder Isopropanol, DMF, Dimethoxyethan,
20 Diethylenglykoldimethylether oder Gemischen dieser Lösungsmittel, vorzugsweise in Wasser, mit Chlor- oder Bromessigsäure, bevorzugt mit Chloressigsäure, und Lithiumhydroxid bei Temperaturen zwischen 40 und 150° C, bevorzugt bei 40 bis 90° C, einem pH-Wert zwischen 8 und 14, bevorzugt bei pH-Wert 9 bis 13, innerhalb von 0,5 bis 24, bevorzugt 1 bis 6, Stunden umsetzt.

25

Zur Isolierung des Produkts wird mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure oder p-Toluolsulfonsäure, bevorzugt mit Chlorwasserstoffsäure, auf pH-Wert 3,5 bis 4,5, bevorzugt auf pH-Wert 3,8 bis 4,2, eingestellt und aus einem Gemisch von Wasser und Ethanol
30 kristallisiert.

Zur Überführung des Komplexbildners der allgemeinen Formel I in den Gadolinium-Komplex der allgemeinen Formel II wird der Komplexbildner in

Wasser gelöst, durch Zusatz von Chlorwasserstoffsäure der pH-Wert auf ca 3,6 gestellt, die berechnete Menge Gadoliniumoxid hinzugefügt, bei 50 bis 100° C, bevorzugt bei 70 bis 100° C komplexiert und der Gadolinium-Komplex durch Zugabe von Ethanol kristallisiert.

5

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert:

Beispiel 1

Die Herstellung des Lithium-Komplexes von (N-(1-Hydroxymethyl-2,3-
5 dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

38,5 g Chloressigsäure werden vorgelegt, in 40 g Wasser gelöst und die Lösung
auf 0 bis 10° C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 17,1 g Lithiumhydroxid-
monohydrat hinzugesetzt. Diese Lösung wird einer Lösung von 41,25 g (114,95
10 mmol) des Lithiumchlorid-Komplexes von N-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-
dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, gelöst in ca 45 ml Wasser,
zugesetzt. Das Gemisch wird auf ca 65° erwärmt und bei dieser Temperatur
innerhalb von 2 Stunden in Portionen insgesamt 14,6 g Lithiumhydroxid-
monohydrat zugesetzt. Danach wird 1 Stunde bei 65° C nachgerührt. Die
15 Lösung wird dann mit Salzsäure auf pH 4 angesäuert. Bei einer Innen-
temperatur von 65 bis 75° C werden der Lösung im Verlaufe von 75 Minuten
500 ml Ethanol zugesetzt. Die Kristallisation des Lithium-Komplexes setzt gegen
Ende der Ethanolzugabe spontan ein. Nach beendeter Ethanolzugabe wird 2
Stunden am Rückfluß gekocht, dann auf Raumtemperatur gekühlt, das
20 Kristallisat abfiltriert, mit 2x20 ml 80 %igem und 2x20 ml 90 %igem Ethanol
gewaschen und bei 50° C getrocknet.

Ausbeute 51,6 g = 93,67 mmol unter Berücksichtigung des Wassergehaltes =
81,5 % der Theorie

25

Analytik

¹H-NMR in D₂O Multiplett zwischen 3,0 und 3,9 ppm für N-CH₂-CH₂-N (4x), N-
CH₂-COOH (3x), N-CH (1x), CH-OH (1x) und CH₂-OH (2x)

IR (KBr, cm⁻¹) 3440, 3360, 3300, 1675, 1650, 1590, 1400

30 FAB-MS (Matrix NBA-Glycerin-DMSO) 451 (M+H), 45 (M+Li), 473 (M+Na)

FAB-MS (Matrix Magic Bullet) 451 (M+H), 457 (M+7)

Wassergehalt 9,45 %, Ethanolgehalt 0,0 %

Elementaranalyse berechnet für das Gemisch Li-Komplex + 9,45 % = 2,89 mol Wasser

%	C	H	Cl	Li	N	Wasser	EtOH
Theorie	39,25	7,1	6,44	2,52	10,17	9,45	0
Gefunden	38,82	6,86	6,83	2,64	10,17	9,45	0
Differenz	-0,43	-0,24	0,39	0,12	0	0	0

5

Beispiel 2

Die Herstellung des Gadolinium-Komplexes von (N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (GADOBUTROL)

10

51,6 g (93,67 mmol unter Berücksichtigung von 9,45 % Wasser) kristalliner Lithium-Komplexes von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (Beispiel 1) werden in 51 g vollentsalztem Wasser gelöst und die Lösung mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 3,5 gestellt. Der Lösung werden 16,9 g Gd_2O_3 zugesetzt und die Suspension 1 Stunde bei 90° C gerührt. Die Suspension geht in eine Lösung über. Der pH-Wert dieser Lösung wird gegebenenfalls mit festem Lithiumhydroxid-monohydrat auf 7 gestellt. Bei einer Temperatur von ca 78° C wird die Lösung im Verlauf von 2 Stunden allmählich mit 960 ml Ethanol versetzt. Es entsteht eine Suspension. Diese wird nach beendeter Zugabe des Ethanols 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Suspension wird dann auf Raumtemperatur gekühlt, das Kristallisat abfiltriert, mit 100 ml Ethanol gewaschen und bei 50°C getrocknet.

25 Ausbeute 51,02 g = 80,3 mmol unter Berücksichtigung des Wassergehaltes = 85,73% d Th

Trockenverlust 1,06 %, Wassergehalt 4,74 %

Analyse für GADOBUTROL mit 1,7 mol Wasser = 4,82% und 0,53 mol LiCl

-7-

%	C	H	N	Cl	Li	Gd	Wasser	EtOH
Theorie	32.87	5.27	8.52	2.86	0.56	23.91	4.82	0
Gefunden	32.96	5.25	8.49	2.91	0.53	23.85	4.74	0
Differenz	0.09	-0.02	-0.03	0.05	-0.03	-0.06	-0.08	0

Umkristallisation zur vollständigen Entsalzung

5

51.02 g GADOBUTROL, roh = 80.3 mmol unter Berücksichtigung des Wassergehaltes, werden in 47 ml Wasser bei ca. 75°C gelöst und der Lösung im Verlaufe von einer Stunde 470 ml Ethanol allmählich zugefügt. Es entsteht eine Suspension. Diese wird nach beendeter Zugabe des Ethanols 2 Stunden am Rückfluß gekocht, dann auf 20°C gekühlt, 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt, das Kristallisat abgesaugt, mit 66 ml Ethanol gewaschen und bei 50°C getrocknet.

10

Ausbeute 47.08 g = 74.84 mmol unter Berücksichtigung des Wassergehaltes
= 93.2 % d. Th.

15

Analytik Wassergehalt 3.92%, Ethanolgehalt 0.16%. Elementaranalyse für GADOBUTROL mit 1.35 mol Wasser = 3.86%, 0.02 mol EtOH = 0.15% und 0 mol LiCl.

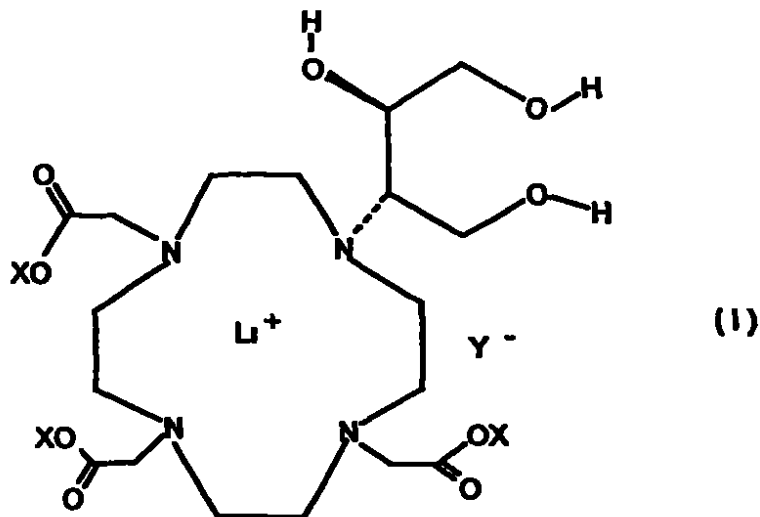
20

%	C	H	N	Cl	Li	Gd	Wasser	EtOH
Theorie	34.4	5.4	8.89	0	0	24.96	3.86	0.15
Gefunden	34.48	5.01	8.76	0	<0.01	24.96	3.92	0.16
Differenz	0.08	-0.39	-0.13	0	<0.01	0.09	0.06	0.01

Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



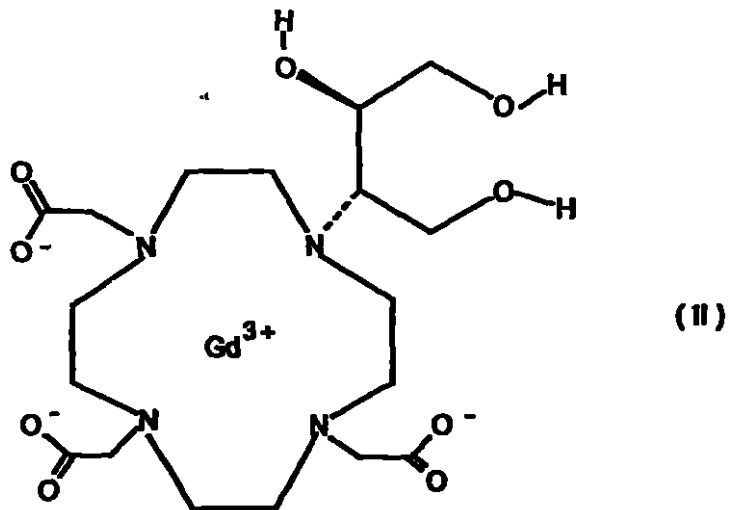
wonn die drei X insgesamt für n Lithiumionen und m Wasserstoffatome stehen, wobei n und m jeweils die Zahlen 0 bis 3, bevorzugt 0,8-2,2 bedeuten und die Summe n und m = 3 ist und Y die Bedeutung von Chlorid und Bromid hat.

10

2) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man N-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan oder dessen Komplex mit Lithiumchlorid oder Lithiumbromid mit Chlor- oder Bromessigsäure und Lithiumhydroxid in polaren Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 40 und 150 ° C und einem pH-Wert zwischen 8 und 14 umsetzt.

20

3) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von GADOBUTROL der Formel II



- 5 4 Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Y für Chlond, ein X für ein Lithiumion und die beiden restlichen X für Wasserstoffatome stehen

- (12) **Publicación de la solicitud Internacional bajo PCT**
 (19) **Organización mundial de propiedad intelectual**
 Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación Internacional 20 de junio de 2002**
 (20 06 2002)
 (10) **Número de publicación Internacional WO 02/48119 A2**
-

- (51) **Clasificación Internacional de patentes C07D 257/00**
 (21) **Número de solicitud Internacional PCT/EP01/14283**
 (22) **Fecha de presentación Internacional 5 de diciembre de 2001**
 (05 12 2001)
 (25) **Idioma de la presentación Alemán**
 (26) **Idioma de la publicación Alemán**
 (30) **Antecedentes de prioridad 100 84 467 8 15 de diciembre de 2000**
 (15 12 2000) DE
 (71) **Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE], Müllerstrasse**
 178, 13342 Berlin (DE)
 (72) **Inventor PLATZEK, Johannes, Grottkauer Strasse 55, 12621 Berlin (DE)**
BLASZKIEWICZ, Peter, Beymestrasse 4, 12167 Berlin (DE) PETROV,
Orlin, Friednchshaller Strasse 7b, 14199 Berlin (DE) HOFFMANN, Holger,
Zur Vogelwiese, 58708 Menden (DE)
 (81) **Estados designados(nacionales) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,**
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZW
 (84) **Estados designados(regionales) Patentes ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW,**
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patentes euroasiáticas (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patentes europeas (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patentes OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado

- sin informe de búsqueda internacional y a ser publicado nuevamente al recibir dicho informe

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

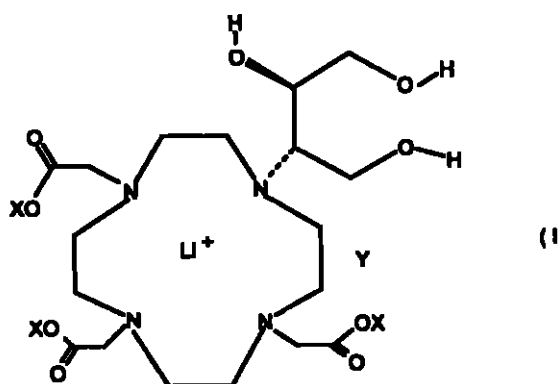
- (54) **Título Complejos de litio de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxi)propil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, su preparación y uso**
 (57) **Resumen** La invención se refiere a complejos de litio cristalinos de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxi)propil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, a su preparación y a la obtención del complejo de gadolinio de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxi)propil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano libre de sales a partir de los mismos, sin utilizar intercambiadores de iones

Complejos de litio de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, su preparación y uso

La invención se refiere al objeto que se caracteriza en las reivindicaciones, es decir, a complejos de litio de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, su preparación y uso

Debido a su significación como materiales de diagnóstico por imágenes, especialmente diagnóstico MRI, se ha intentado preparar complejos metálicos, especialmente el complejo de gadolinio del N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano "GADOBUTROL" (DE 4009119) por diferentes vías. A pesar de los progresos obtenidos con respecto a los métodos originales sigue habiendo necesidad de posibilidades de síntesis, sobre todo en escala industrial, que sean más compatibles con el medio ambiente y más económicas. Este objeto se alcanza por medio de la presente invención.

Se ha comprobado que sorpresivamente los formadores de complejos cristalinos de la fórmula I de esta invención,



donde el conjunto de las tres X es n iones de litio y m átomos de hidrógeno, donde n y m significan, cada uno, los números 0 a 3, preferentemente 0,8-2,2 y la suma de n y m es = 3 e Y significa cloruro y bromuro, es decir, los complejos de litio de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano son muy apropiados para preparar el complejo de gadolinio GADOBUTROL de una manera que es claramente superior al estado de la técnica más próximo (Inorg Chem 1997, 36, 6086-6093 y DE 19724186 7)

Y es preferentemente cloruro, una X es un ión litio y las otras dos representan átomos de hidrógeno

El compuesto de la invención se prepara a partir del complejo LiCl o LiBr de N-(6-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxepan-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan (DE 19724186 7) usando ácido cloracético o bromacético, hidróxido de litio y ácido clorhídrico o bromhídrico en agua y se cristaliza con una mezcla de etanol y agua El formador de complejos cristalino se compleja con gadolinio en agua y el complejo se aísla libre de sales por cristalización con etanol/agua sin usar intercambiadores iónicos

Las ventajas de este procedimiento son

el formador de complejos se aísla en forma cristalina y se obtiene así en forma muy pura,

el procedimiento para la preparación del formador de complejos cristalino evita la costosa aislación del cloruro de sodio, altamente corrosivo para los aparatos, de la solución acuosa metanólica fuertemente ácida utilizando hidróxido de

litio en lugar de hidróxido de sodio (DE 197241867) El cloruro de litio o bromuro de litio que se forma en el procedimiento de la invención, en lugar de cloruro de sodio, permanece en la lejía madre acuosa etanólica débilmente ácida durante la cristalización del formador de complejos El litio puede ser recuperado de esta lejía madre en forma de hidróxido de litio por tratamiento con un intercambiador de aniones El balance del proceso de obtención es sustancialmente ventajoso en vista de los escasos residuos,

el gadolinio puede ser dosificado exactamente en el complejo para la preparación de GADOBUTROL De esta manera se reduce la cantidad de residuos de producción que contienen gadolinio,

para eliminar sales y otros subproductos del complejo de gadolinio no se requieren intercambiadores de iones, contrariamente al método del estado actual de la técnica Gracias a ello se elimina la necesidad de una instalación técnica correspondiente y los residuos que se generan en la misma,

se elimina la concentración de las eluciones acuosas de los intercambiadores de iones que requiere gran insumo de energía

Los compuestos de la invención se obtienen haciendo reaccionar el complejo-LiCl o LiBr de N-(6-hidroxí-2,2-dimetil-1,3-dioxepan-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano en solventes polares, tales como agua, alcoholes primarios y secundarios, p ej etanol o isopropanol, DMF, dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol o mezclas de estos solventes, preferentemente en

agua, con ácido cloracético o bromacético, preferentemente con ácido cloracético e hidróxido de litio a temperaturas de entre 40 y 150°C, preferentemente de 40 a 90°C, con un valor pH de entre 8 y 14, preferentemente un valor pH de 9 a 13, durante 0,5 a 24, preferentemente 1 a 6 horas

Para aislar el producto se ajusta el pH con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido trifluoracético o ácido p-toluensulfónico, preferentemente con ácido clorhídrico, a un valor pH de 3,5 a 4,5, preferentemente de 3,8 a 4,2, y se cristaliza con una mezcla de agua y etanol

Para introducir el formador de complejos de la fórmula general I en el complejo de gadolinio de la fórmula general II se disuelve el formador de complejos en agua, se ajusta el pH a un valor de aproximadamente 3,6 agregando ácido clorhídrico, se agrega la cantidad calculada de óxido de gadolinio, se compleja a 50 a 100°C, preferentemente a 70 a 100°C y se cristaliza el complejo de gadolinio agregando etanol

La invención se explica por medio de los siguientes ejemplo

Ejemplo 1

Preparación del complejo de litio de (N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Se disponen 38,5 g ácido cloracético, se disuelven en 40 g agua y la solución se enfría a 0 a 10°C. A esta solución se agregan 17,1 g de hidróxido de litio monohidrato. Esta solución se agrega a una solución de 41,25 g (114,95 mmol) del complejo

de cloruro de litio de N-(6-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxepan-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, disuelto en aprox 45 ml agua. La mezcla se calienta a aproximadamente 65°C y a esta temperatura se agrega un total de 14,6 g de hidróxido de litio monohidrato, por porciones, en el curso de 2 horas. A continuación, se sigue agitando 1 hora a 65°C. La solución se acidifica luego a un pH 4 con ácido clorhídrico. Cuando la solución tiene una temperatura interior de 65 a 75°C se agregan 500 ml etanol en el curso de 75 minutos. Hacia el final de la adición del etanol se inicia espontáneamente la cristalización. Después de finalizada la adición del etanol se hierve 2 horas a reflujo, luego se enfría a temperatura ambiente, el producto cristalizado se retira por filtrado, se lava con 2X20 ml etanol al 80% y 2X20 ml etanol al 90% y se seca a 50°C.

Se obtienen 51,6 g = 93,67 mmol incluyendo el contenido de agua = 81,5 % de la teoría.

Análisis

H-NMR en D₂O Múltiple entre 3,0 y 3,9 ppm para N-CH₂-CH₂-N (4x), N-CH₂-COOH (3x), N-CH (1x), CH-OH (1x) y CH₂-OH (2x).

IR (KBr, cm⁻¹) 3440, 3360, 3300, 1675, 1650, 1590, 1400

FAB-MS (Matriz NBA-Glicerina-DMSO) 451 (M+H), 45 (M+Li), 473 (M+Na)

FAB-MS (Matriz Magic Bullet) 451 (M+H), 457 (M+7)

Contenido de agua 9,45 %, contenido de etanol 0,0 %

Análisis elemental calculado para la mezcla Complejo-Li + 9,45 % = 2,89 mol agua

	C	H	Cl	Li	N	agua	EtOH
Teoría	39,25	7,1	6,44	2,52	10,17	9,45	0
Obtenido	38,82	6,86	6,83	2,64	10,17	9,45	0
Diferencia	-0,43	-0,24	0,39	0,12	0	0	0

Ejemplo 2

Preparación del complejo de gadolinioes de (N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (GADOBUTROL)

Se disolvieron 51,6 g (93,67 mmol incluyendo 9,45 % agua) del complejo de litio cristalino de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan (ejemplo 1) en 51 g agua desalinizada y la solución se ajustó con ácido clorhídrico concentrado a un valor pH de 3,5 Se agregaron 16,9 g Gd2O3 a la solución y la suspensión se agitó 1 hora a 90°C La suspensión se convirtió en una solución El valor pH de esta solución se ajustó opcionalmente a pH 7 con hidróxido de litio monohidrato sólido A una temperatura de aproximadamente 78°C se mezcló paulatinamente en el curso de 2 horas con 960 ml etanol Se formó una suspensión que se hirvió a reflujo durante 5 horas después de finalizada la adición de etanol Luego, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se retiró el cristalizado por filtrado, se lavó con 100 ml etanol y se secó a 50°C Se obtuvieron 51,02 g = 80,3 mmol incluyendo el contenido de agua = 85,73% de la teoría Merma por secado 1,06 %, contenido de agua 4,74 %

Análisis para GADOBUTROL con 1,7 mol agua = 4,82% y 0,53 mol LiCl

	C	H	N	Cl	Li	Gd	agua	EtOH
Teoría	32,87	5,27	8,52	2,86	0,56	23,91	4,82	0
Obtenido	32,96	5,25	8,49	2,91	0,53	23,85	4,74	0
Diferenc	0,09	-0,02	-0,03	0,05	-0,03	-0,06	-0,08	0

Recristalización para la desalinización completa

Se disuelven 51,02 g GADOBUTROL bruto = 80,3 mmol incluyendo el contenido de agua, en 47 ml agua a aproximadamente 75°C y se agregan paulatinamente 470 ml etanol a la solución en el curso de 1 hora. Se forma una suspensión que se hierve a reflujo durante 2 horas después de finalizada la adición de etanol. Luego se enfría a temperatura ambiente, se agita 1 hora a esta temperatura, se retira el cristalizado por aspiración y se lava con 66 ml etanol y se seca a 50°C.

Se obtienen 47,08 g = 74,84 mmol incluyendo el contenido de agua = 93,2 % de la teoría.

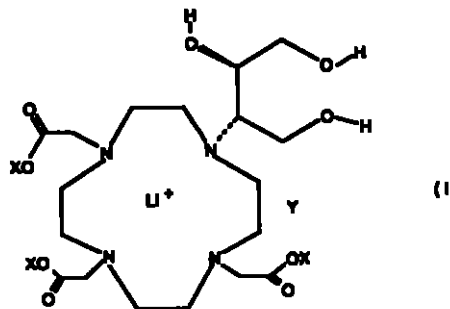
Análisis contenido de agua 3,92%, contenido etanol 0,16 %

Análisis elemental para GADOBUTROL con 1,35 mol agua = 3,86 % y 0,02 mol EtOH = 0,15% y 0 mol LiCl

	C	H	N	Cl	Li	Gd	agua	EtOH
Teoría	34,4	5,4	8,89	0	0	24,96	3,86	0,15
Obtenido	34,48	5,01	8,76	0	<0,01	24,96	3,92	0,16
Diferencia	0,08	-0,39	-0,13	0	<0,01	0,09	0,06	0,01

Reivindicaciones

1 Compuesto de la fórmula general I

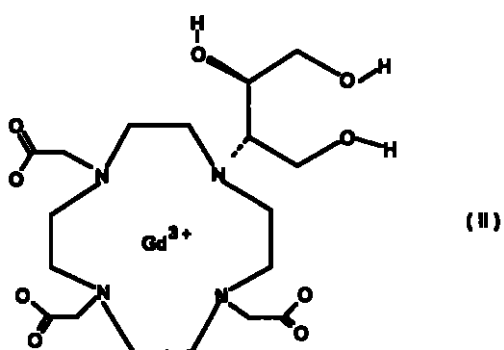


donde

el conjunto de las tres X es n iones de litio y m átomos de hidrógeno, donde n y m significan, cada uno, los números 0 a 3, preferentemente 0,8-2,2 y la suma de n y m es = 3 e Y significa cloruro y bromuro

2 Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, se hace reaccionar N-(6-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxepan-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano o su complejo con cloruro de litio o bromuro de litio, con ácido cloracético o bromacético e hidróxido de litio en solventes polares a temperaturas de entre 40 y 150 °C y un valor pH de entre 8 y 14

3) Uso de compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de GADOBUTROL de la fórmula II



4 Compuesto de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque Y es cloruro, una X es un ión litio y las otras dos X son átomos de hidrógeno

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51834AWOM1XX	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/14283	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05/12/2001	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 15/12/2000
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei

1 Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden in der sie eingereicht wurde sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23 1 b)) durchgeführt worden

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erteilten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2



Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I)

3.



Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II)

4 Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5 Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen

6 Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



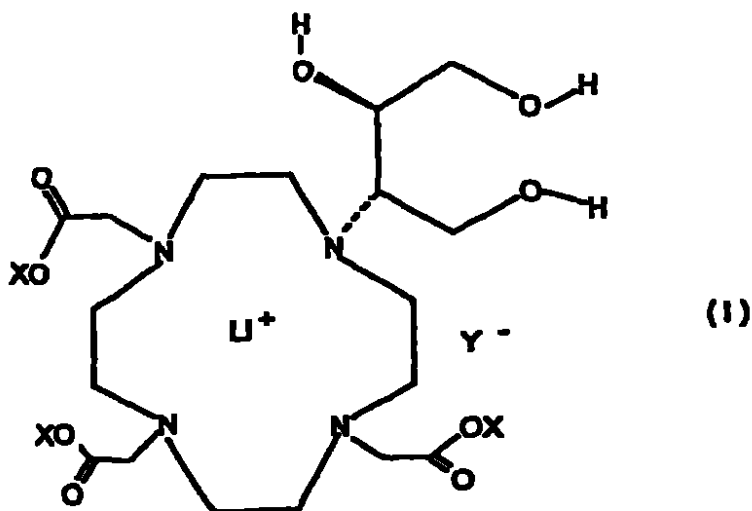
weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

Feld III WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Die Erfindung betrifft kristalline Lithium-Komplexe von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10 tetraazacyclododecan,



wonn die drei X insgesamt für n Lithiumionen und m Wasserstoffatome stehen, wobei n und m jeweils die Zahlen 0 bis 3, bevorzugt 0,8-2,2 bedeuten und die Summe n und m = 3 ist und Y die Bedeutung von Chlorid und Bromid hat, deren Herstellung und die Gewinnung des salzfreien Gadolinium-Komplexes von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10 tetraazacyclododecan aus diesen, ohne die Verwendung von Ionenaustauschern

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D257/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETERecherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PLATZEK J ET AL "Synthesis and Structure of a New Macrocyclic Polyhydroxylated Gadolinium Chelate Used as Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging" INORG CHEM Bd 36, Nr 26, 1997, Seiten 6086-6093, XP002199426 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument, im besonderen, die Seite 6087, Spalte 2 - Seite 6088, Spalte 1	1-4
A	WO 98 55467 A (SCHERING AG) 10 Dezember 1998 (1998-12-10) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument, im besonderen, die Seite 6, Beispiel 5	1-4

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie**Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen**

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L⁺ Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21 Mai 2002

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

07/06/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Fink, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 448 191 A (SCHERING AG) 25 September 1991 (1991-09-25) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument, im besonderen, die Seiten 10-11, Beispiel 2	1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzzeichen

PCT/EP 01/14283

29

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9855467 A	10-12-1998	DE 19724186 A1	03-12-1998
		AU 8432798 A	21-12-1998
		WO 9855467 A1	10-12-1998
		EP 0986548 A1	22-03-2000
		JP 2002508755 T	19-03-2002
		NO 995870 A	01-02-2000
		TW 450965 B	21-08-2001
		US 5994536 A	30-11-1999
		ZA 9804734 A	29-12-1998
EP 0448191 A	25-09-1991	DE 4009119 A1	26-09-1991
		AT 124405 T	15-07-1995
		AU 647091 B2	17-03-1994
		AU 7361091 A	19-09-1991
		CA 2038493 A1	20-09-1991
		DE 59105815 D1	03-08-1995
		DK 448191 T3	20-11-1995
		EP 0448191 A1	25-09-1991
		ES 2074219 T3	01-09-1995
		FI 911330 A	20-09-1991
		HK 1002811 A1	18-09-1998
		HU 215964 B	29-03-1999
		IE 910902 A1	25-09-1991
		IL 97592 A	31-10-1995
		JP 2968367 B2	25-10-1999
		JP 5320146 A	03-12-1993
		NO 179610 B	05-08-1996
		NZ 237461 A	23-12-1993
		PT 97065 A ,B	31-10-1991
		US 5980864 A	09-11-1999

Formulario PCT/ISA/210

**TRATADO SOBRE COOPERACION INTERNACIONAL
EN EL AREA DE PATENTES**

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Normas 43 y 44 PCT)

Referencia del solicitante o abogado 51834AWOM1XX

PROCEDIMIENTO ADICIONAL ver Comunicación sobre el envío del Informe de Búsqueda Internacional (Formulario PCT/ISA/220) y, si es relevante, el Punto 5 más abajo

Número de referencia internacional PCT/EP 01/14283

Fecha de solicitud internacional 05/12/2001

Fecha de prioridad 15/12/2000

Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Este Reporte de Búsqueda Internacional fue elaborado por la Autoridad de Búsqueda y se le envía al solicitante conforme al Artículo 18 Una copia se envía a la Oficina Internacional

Este Reporte de Búsqueda Internacional contiene 4 hojas

X Se adjunta demás una copia de los documentos respecto al estado de la técnica mencionados en este reporte

1 Base del Reporte

a Respecto al idioma, la búsqueda internacional se hizo sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el que ésta fue presentada, en tanto bajo este Punto no se indique otra cosa distinta

 La Búsqueda Internacional se hizo sobre la base de una traducción de la solicitud internacional presentada ante la Autoridad (Norma 23.1 b)

b Respecto a la secuencia nucleótida y/o de aminoácidos revelada en la solicitud internacional, la Búsqueda Internacional se hizo sobre la base del protocolo de se-

cuencia que

- ☐ está contenido en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ fue entregado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
- ☐ fue entregado posteriormente a la Autoridad en forma escrita
- ☐ fue entregado posteriormente a la Autoridad en forma legible por computador
- ☐ Se presentó la explicación de que el protocolo de secuencia escrito entregado posteriormente no va más allá del contenido revelado de la solicitud internacional en el momento de la solicitud
- ☐ Se presentó la explicación de que la informaciones contenidas en la forma legible por computador corresponden al protocolo de secuencia escrito
- ☐ Determinadas reivindicaciones resultaron ser no-investigables (ver Campo I)
- ☐ Uniformidad defectuosa de la invención (ver Campo II)

4 Respecto al título de la invención

- ☒ Se acepta el texto presentado por el solicitante
- ☐ La Autoridad estableció el texto como sigue -

5 Respecto al resumen

- ☐ Se acepta el texto presentado por el solicitante
- ☒ La Autoridad estableció de conformidad con la Norma 38 2b) el texto de la versión que se presenta en el Campo III El solicitante puede presentar su punto de vista a la Autoridad dentro del plazo de un mes luego de la fecha del envío de este reporte de búsqueda internacional

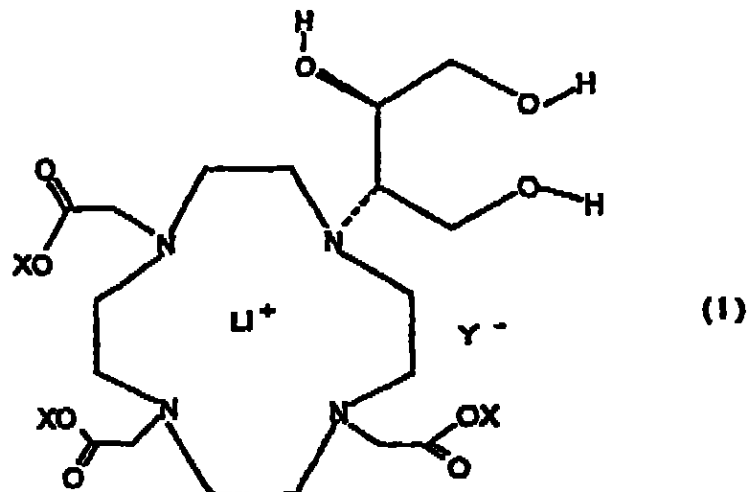
6 El siguiente dibujo se ha de publicar junto con el resumen Figura No ---

- ☐ como lo sugiere el solicitante
- ☐ porque el solicitante no sugirió ninguna Figura

- _ porque esta Figura identifica mejor la invención
X ninguna de las figuras

Campo III TEXTO DEL RESUMEN (continuación del Punto 5)

La invención se refiere a complejos cristalinos de litio de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxiopropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano



en donde las tres X representan iones de litio y m representa átomos de hidrógeno, para lo cual cada uno de m y n significan las cifras 0 a 3, preferiblemente 0,8-2,2 y la suma de n + m es igual a 3 y Y significa cloruro o bromuro, la preparación de dichos complejos y la obtención del complejo de gadolinio de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxiopropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazadodecano sin sal a partir de ellos sin utilizar intercambiadores de iones

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No PCT/EP 01/14283

A CLASIFICACION DEL ASUNTO

IPK 7 C07D257/02

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o tanto con la clasificación nacional como con la IPK

B AREAS BUSCADAS

Material mínimo de examen sometido a búsqueda (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)

IPK 7 D07D

Documentación buscada que no hace parte del material mínimo de examen, si ella pertenece a las áreas buscadas -

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, términos de búsqueda usados)

CHEM ABS DATA, EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

<u>Categoría*</u>	<u>Documento</u>	<u>No. de reivindicación relevante</u>
A	PLATZEK J y colaboradores. "Synthesis and Structure of a New Macrocyclic polyhydroxylated Gadolinium Chelate Used as Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging" INORG. CHEM Vol 36, No. 26, 1997, páginas 6086-6093 XP002199426 en la solicitud mencionado todo el documento, en especial la página 6087, columna 2 - página 6088 columna 1	1-4
A	WO 98 55467 A (SCHERING AG) 10 Diciembre 1998 en la solicitud mencionado todo el documento, en especial la página 6, ejemplo 5	1-4

X En la continuación del campo C se citan otros documentos

X Ver en Anexo miembros de la familia de patentes

* Categorías especiales de los documentos citados

"A" significa Documento que define el estado general de la técnica,
pero que no se considera como particularmente importante

Fecha de la conclusión de la búsqueda internacional

21 de Mayo del 2002

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

07/06/2002

Nombre y dirección postal de la autoridad internacional de búsqueda

Oficina Europea de Patentes

P B 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Funcionario autorizado Fink, D

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

<u>Categoría*</u>	<u>Documento</u>	<u>No. de reivindicación relevante</u>
A	EP 0 448 191 A (SCHERING AG) 25 de Septiembre de 1991 en la solicitud mencionado todo el documento, en especial las páginas 10-11, ejemplo 2	1-4

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional No PCT/EP 01/14283

Documento Patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9855467 A	10-12-1998	DE 19724186 A1	03-12-1998
		AU 8432798 A	21-12-1998
		WO 9855467 A1	10-12-1998
		EP 0986548 A1	22-03-2000
		JP 2002508755 T	19-03-2002
		NO 995870 A	01-02-2000
		TW 450965 B	21-08-2001
		US 5994536 A	30-11-1999
		ZA 9804734 A	29-12-1998

EP 0448191 A	25-09-1991	DE 4009119 A1	26-09-1991
		AT 124405 T	15-07-1995
		AU 647091 B2	17-03-1994
		AU 7361091 A	19-09-1991
		CA 2038493 A1	20-09-1991
		DE 59105815 D1	03-08-1995
		DK 448191 T3	20-11-1995
		EP 0448191 A1	25-09-1991
		ES 2074219 T3	01-09-1995
		FI 911330 A	20-09-1991
		HK 1002811 A1	18-09-1998
		HU 215964 B	29-03-1999
		IE 910902 A1	25-09-1991
		IL 97592 A	31-10-1995
		JP 2968367 B2	25-10-1999
		JP 5320146 A	03-12-1993
		NO 179610 B	05-08-1996
		NZ 237461 A	23-12-1993
		PT 97065 A, B	31-10-1991
		US 5980864 A	09-11-1999

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLAUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51834A001XX00-P	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPC/A16)	
Internationale Aktenzeichen PCT/EP 01/14283	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05/12/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 15/12/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D257/02		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1 Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übersandt.

2 Dieser BERICHT umfasst insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei, dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geschildert wurden und dieser Bericht zugrunde liegen und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Bemerkungen (siehe Regel 73.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT).

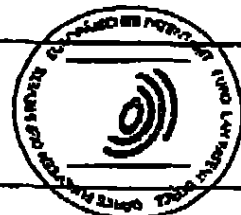
Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3 Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Ermittlung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit. Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 03/05/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22/08/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80378 München Tel (+49-89) 3 999-0 Tx 525636 epcmu d Fax (+49-89) 2399-4365	Bevollmächtigter Beauftragter BARTHL-WAGNER J C P Tel (+49-89) 2399 2538

Formblatt PCT/IPC/A16 (Deckblatt) Juli 1998



**INTERNATIONALER VRLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/14289

I Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung

V Begründete Feststellung nach Regel 66 2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderschen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung wie sie in den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien erfüllt d.h. als neu als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend und als gewerblich anwendbar anzusehen ist.

Traducción del Examen Preliminar Internacional**Tratado de Cooperación en Materia de Patentes****Informe de Examen Preliminar Internacional****(Artículo 36 y Regla 70 PCT)****Referencia del solicitante o agente 51834AWOM1XX00-P****Actuación subsiguiente véase la Comunicación con respecto
al envío del informe de examen preliminar internacional
(formulario PCT/1PEA/416)****Número de acta internacional PCT/EP01/14283****Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 5/12/2001****Fecha de Prioridad (día/mes/año) 5/12/2000****Clasificación internacional de Patentes (IPK) o****clasificación nacional e IPK C07D257/02****Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

**1 El informe de examen preliminar internacional fue
preparado por la repartición a quien fue encomendado el
examen preliminar internacional y le es enviada al
solicitante de acuerdo con el artículo 36**

**2 Este informe comprende en total 2 hojas incluida ésta
Además se agregan adjuntos al informe, se trata de hojas con
descripciones, reivindicaciones y/o dibujos que fueron
modificados y sirven como base a este informe, y/u hojas con
rectificaciones llevadas a cabo ante esta repartición
(véase Regla 70 16 y Párrafo 607 de las Disposiciones
Administrativas del PCT)**

Estos adjuntos comprenden en total hojas

3 Este informe contiene datos y las correspondientes hojas con respecto a los siguientes puntos

- | | | |
|------|---|---|
| I | X | Base del informe |
| II | | Prioridad |
| III | | No preparación de una evaluación con respecto a
novedad altura inventiva y aplicación industrial |
| IV | | cscasa unidad inventiva |
| V | X | Determinación fundada de acuerdo con el artículo
35(2) con respecto a la novedad, altura inventiva
y aplicación industrial, documentación y
aclaraciones para respaldar esta determinación |
| VI | | Determinados antecedentes mencionados |
| VII | | Determinadas carencias de la solicitud
internacional |
| VIII | | Determinadas observaciones con respecto a la
solicitud internacional |

Fecha de presentación de la petición 03/05/2002

Fecha de terminación de este informe 22/06/2002

Nombre / dirección postal de la repartición a quien fue
encomendado el examen preliminar internacional

Oficina Europea de Patentes - Munich - Alemania

PATENT COOPERATION TREATY

41

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

To

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
ALLEMAGNE

(PCT Rule 24 2(a))

SZ

Pater's

27 März 2002

NFR

fr

Date of mailing (day/month/year)

12 March 2002 (12 03 02)

IMPORTANT NOTIFICATION

Applicant's or agent's file reference

51834AWOM1XXOO-P

International application No.

PCT/EP01/14283

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (all designated States)

International filing date

05 December 2001 (05 12 01)

Priority date(s) claimed

15 December 2000 (15 12 00)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau

28 February 2002 (28 02 02)

List of designated Offices

AP GH,GM,KE LS MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW

EA AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

EP AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR

OA BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

National AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,

EE ES,FI GB GD,GE,GH GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,

MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ TM TR,TT,TZ UA,

UG,UZ VN,YU,ZA,ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to



time limits for entry into the national phase



confirmation of precautionary designations



requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41 22) 740.14.35

Authorized officer

Elisabeth KONIG

Telephone No. (41 22) 338.83 38

Informe de Examen Preliminar Internacional

Número de Acta internacional PCT/EP01/14283

I Base del informe

El informe está basado en la documentación de la solicitud en la versión en la que fuera presentada originalmente

V Determinación sujeta de acuerdo con la Regla 66 2(a)(ii) con respecto a la novedad, la altura inventiva y la aplicabilidad industrial

En vista de los documentos indicados en el informe de búsqueda internacional se comprueba que la invención, tal como está caracterizada en las reivindicaciones, está de acuerdo con los criterios enunciados en el artículo 33(1) PCT, es decir que debe ser considerada nueva, teniendo altura inventiva y aplicabilidad industrial -

PATENT COOPERATION TREATY

42

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Müllerstrasse 178

13342 Berlin

ALLEMAGNE

Patente

17 April 2002

SZ
NR

Date of mailing (day/month/year)

04 April 2002 (04 04 02)

Applicant's or agent's file reference

51834WOM1XX00-7

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP01/14283 ✓

International filing date (day/month/year)

05 December 2001 (05 12 01) ✓

International publication date (day/month/year)

Not yet published

Priority date (day/month/year)

15 December 2000 (15 12 00)

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

- 1 The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR" in the right hand column the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17 1(a) or (b).
- 2 This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- 3 An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17 1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- 4 The letters "NR" appearing in the right hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17 1(a) or (b) respectively. In such a case the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority datePriority application No.Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

15 Dec 2000 (15 12 00)

100 64 467 8

DE

19 Marc 2002 (19 03 02)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41 22) 740.14.35

Authorized officer

Antonia MULLER

Telephone No. (41 22) 338.83.38

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas

()
()
()
()
()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable

ANDREA ROSA

Fecha